

氏 名	安食 菜穂子
学 位 の 種 類	博士(薬学)
学 位 記 番 号	博甲第908号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	味認識装置及び色彩計を用いた生薬並びに漢方処方品の品質評価に関する研究
論文審査委員(主査)	御影 雅幸(自然科学研究科・教授)
論文審査委員(副主査)	太田 富久(自然科学研究科・教授), 宮本 謙一(医学部附属病院・教授), 垣内 信子(自然科学研究科・助教授), 小松 かつ子(富山大学・教授)

The taste and odor of crude drugs have been regulated as a criterion for judgment in the Japanese Pharmacopoeia. Because of color, taste and odor are organoleptic property, it is difficult to express them objectively. However even today, we still depend on the five senses for quality evaluation of crude drugs. In recent years, some measuring equipments for these factors has been developed. Therefore, we have investigated possibility of the objective evaluation about the taste of crude drugs and Kampo formulae by using taste-sensing system for their taste, and by means of colorimeter for their color.

The results suggested that the following facts. Taste of crude drugs and Kampo formulae by using taste-sensing system: 1) The system could distinguish the taste between several Kampo formulae extracts. 2) The taste evaluation of Kakkonto resulted in Ephedra Herb showing quite a similar taste pattern to that of Kakkonto. Also Ephedra Herb showed Kakkonto-like taste by human gustatory sensation test. 3) The taste evaluation of Shosaikoto resulted in the Bupleurum Root and Scutellaria Root characterize the taste of Shosaikoto. 4) The system could distinguish cultivated and wild both in Bupleurum Root and Scutellaria Root. 5) The taste evaluation of Ryoikeijutsukanto resulted in Glycyrrhiza mainly contributes the saltiness of Ryoikeijutsukanto and Poria Sclerotium decreases it. And Atractylodes Rhizome contributes to the bitterness in which Atractylodes Rhizome used-Ryoikeijutsukanto shows, while Cinnamon Bark contributed to it in which Atractylodes Lancea Rhizome used-Ryoikeijutsukanto shows. Color of Geranium Herb by means of colorimeter: It is indicated that color index L^* value of the Geranium Herb water extract treated with the iron (III) chloride TS is available in the quality evaluation for Geranium Herb.

These results suggested that taste sensing system and colorimeter are available to objective evaluation of crude drugs and Kampo formulae. Finally, we need to set out to establishment of a more concrete quality evaluation system for further quality improvement of crude drugs by combine the organoleptic evaluation and the instrumental evaluation system.

天産品である生薬は、原植物（動物、鉱物）が同じであっても、生育環境や調製法などの違いにより、その品質に差が生じる可能性がある。生薬の品質のばらつきは、治病に影響することはもちろん、生薬の薬効成分などの研究の上でも大きな障害となっている。

現行の第十五改正日本薬局方の生薬総則には、生薬の性状の項に示されるにおい及び味については適否の判定基準とされる旨の記載がある。しかしその一方、色については通則の規定を準用するとされ、即ち、適否の判定基準とはされていない。しかし、古来生薬の品質に関する良否の判断は五感に頼るところが大きい。更に、一品目中に多くの成分を含有する生薬や漢方薬は、化学的に純物質である化学合成医薬品とは異なり、成分含量やその他の規定による品質評価が困難なものもあることから、現在でも、色、におい、味の三要素が非常に重要であることに変わりはない。また近年、これらの要素を数値で表現する測定装置が開発されている。そこで本研究において著者は、これら三要素のうち味及び色に関して、生薬並びに漢方処方の客観的な品質評価法の検討を行った。味に関しては、味認識装置を用いて数種類の漢方処方並びにそれらに配合されている生薬を、また、色に関しては、色彩色差計を用いて生薬ゲンノショウコをそれぞれ分析し、より客観性の高い評価基準の設定の可能性について検討し、以下の結果を得た。

1. 味に関する検討

・5種類の漢方処方エキスに関する検討

味認識装置を用いることで、複数の漢方処方の識別が可能であるかどうかを検討するため、エキスを原末5種類についての味測定を行った。その結果、ヒトによる味覚試験では、苦味がより強い渋味にマスクされて表現されないなど、強い味に他の味がマスクされる傾向があった (Table 1)。一方、味認識装置を用いた測定によって各味について得られた「味の違いを表す数値」には多数の各処方間で有意差が認められた (Fig. 1)。特に、ヒトによる味覚試験では、同一処方であっても製造会社ごとに味の差があり、味を平均化して表現することが難しい場合がある。他方、味認識装置で測定すると味がデジタル化されて表現されるため、容易に平均化することが出来、各処方について統一化された味を客観的に表現できる利点があるものと考えられた。

Table 1 Evaluation of Kampo Formulas' taste by human gustatory sensation test

Kampo Formulas	Taste
Kakkonto	Sweet at first, later pungent and rather bitter
Shosaijokoto	Astringent, later slightly sweet
Shosaijyuto	Rather acid at first, later pungent
Rikkunshito	Sweet and bitter
Ryokeijutsukanto	Sweet, later bitter

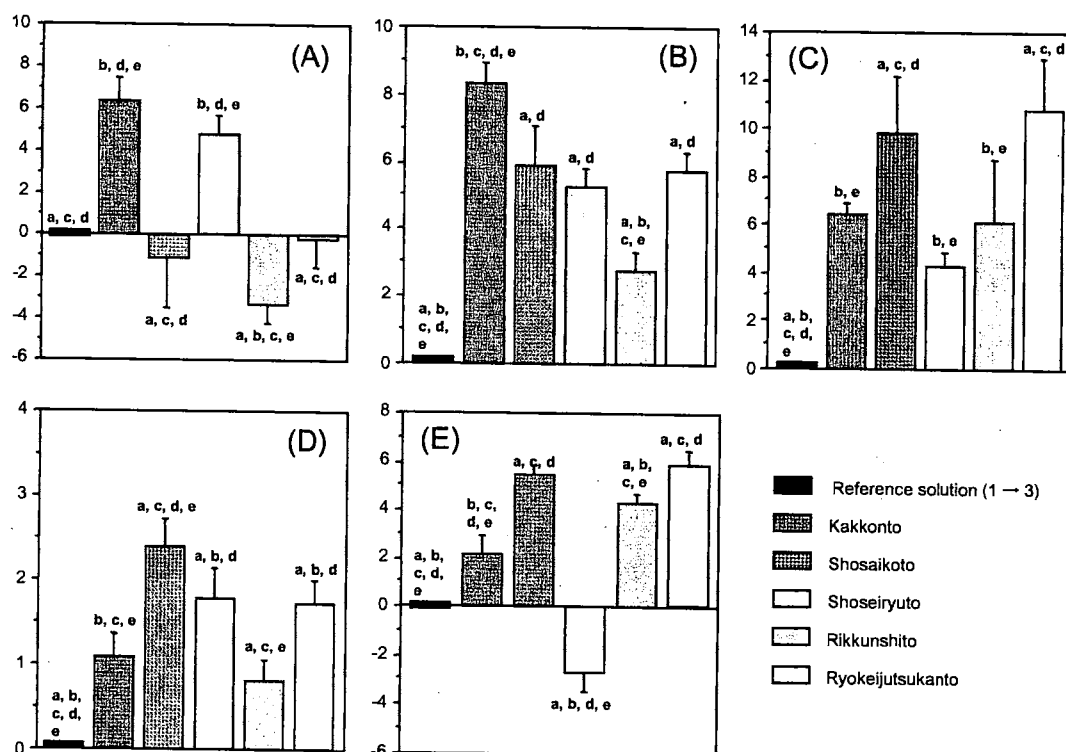


Fig. 1 Taste difference between Kampo formulas. Each graph show about sourness (A), umami (B), bitterness (C), astringency (D), sweetness (E) respectively. Each bar represents the mean (\pm S.D., $n = 8 - 9$) taste difference. "a" Significantly differential from Kakkonto, $P < 0.0001$. "b" Significantly differential from Shosaikoto, $P < 0.0001$. "c" Significantly differential from Shoseiryuto, $P < 0.0001$. "d" Significantly differential from Rikkunshito, $P < 0.0001$. "e" Significantly differential from Ryokeijutsukanto, $P < 0.0001$, tested by Bonferoni/Dunn.

・葛根湯に関する検討

最も繁用されている漢方処方の一つである葛根湯を用いて、処方のエキス剤と煎出液に味の違いが認められるかどうか検討を行った。また、一つの処方の中で、処方の味を決定付けている構成生薬を識別することが可能であるかどうかについても検討した。その結果、エキス剤と煎出液の、装置による測定で示される味のパターンはほぼ同じであったが、ヒトでは、「煎出液の方がエキス剤に

比べてまろやかでおいしい」と表現した (Table 2)。また、葛根湯の構成生薬のうち、マオウについて、ヒトが「葛根湯のような味」と表現した (Table 2)。更に、味認識装置による測定においても、葛根湯の味はマオウの味のパターンと近似していた (Fig. 2A)。特に、酸味及び塩基性苦味について

Table 2 Taste of Kakkonto and the decoction of the respective crude drugs which are components of Kakkonto formula by Human Gustatory Sensation Test

Samples	Taste
Kakkonto decoction	Sweet at first then slightly bitter and astringent, later slightly pungent and sour
Commercial Kakkonto dry extract	Sweet at first, later pungent and fairly bitter*
Ephedra Herb	Sour and acid, Kakkonto-like taste
Pueraria Root	Sweet and savory
Cinnamon Bark	Sweetish, pungent and astringent
Peony Root	Sweetish and slightly acid
Glycyrrhiza	Sweet at first, then bitter
Jujube	Sweet and rather sour at first, then slightly astringent and tasty
Ginger	Slightly sweet at first, then extremely pungent

* Kakkonto decoction tastes milder than Kakkonto extract

は、葛根湯よりもマオウの方が大きな値を示し、なおかつマオウ以外の生薬ではほとんど感知されなかったことから、これらの味は、マオウのみに由来するものであり、処方として煎出される際にはマオウ以外の生薬によって味を弱められるものと考えられた。一方、塩味及び旨味はカッコン (Fig. 2B), また、渋味についてはカンゾウも葛根湯の味に寄与していた (Fig. 2C)。従って、葛根湯の味は主にマオウの味を基本として、更にカッコン及びカンゾウの味によって構成されていることが示された。

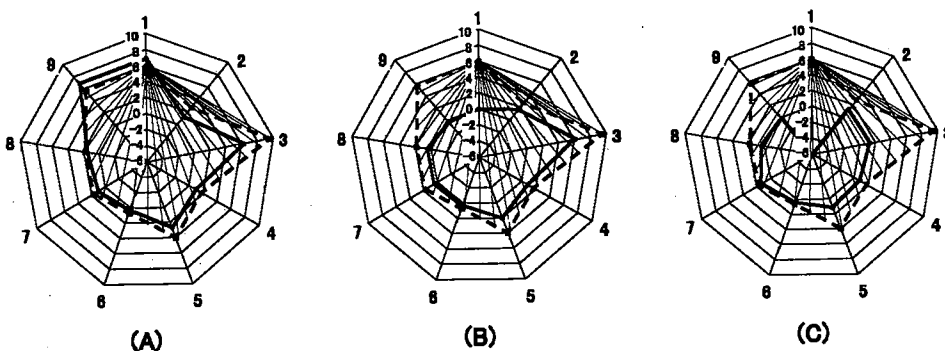


Fig. 2 Taste patterns of Kakkonto and the decoctions of the representative crude drugs which are the components of the Kakkonto formula

The data were obtained by the taste-sensing system. The dashed line in all graphs shows the taste value of Kakkonto decoction (A~C). The solid line in each graphs shows Ephedra Herb (A), Pueraria Root (B), Glycyrrhiza (C) decoctions, respectively. The numbers (1 ~ 9) on circumference of graphs show the taste factors of sourness, saltiness, umami, aftertaste of anionic bitterness, anionic bitterness, aftertaste of astringency, astringency, aftertaste of cationic bitterness, and cationic bitterness, respectively.

・小柴胡湯に関する検討

処方の味に大きく関与する構成生薬並びに味要素の解明と生薬並びに漢方処方を煎出する際の溶媒量による味の変化について検討するため、繁用処方の一つである小柴胡湯を用いて検討した。その結果、小柴胡湯の味を特徴付けている生薬はサイコ及びオウゴンであり、主に旨味はサイコに、苦味はオウゴンに由来するものであることが示された (Fig. 3)。また、7種類の構成生薬を個別に煎出した後に混合した液より、構成生薬全てを同時に煎出した液の方が飲みやすいと評価された。その理由として、構成生薬を同時に煎出することで互いの味をマスクしたり旨味が増すことで、処方として飲みやすいものになっている可能性が考えられた。

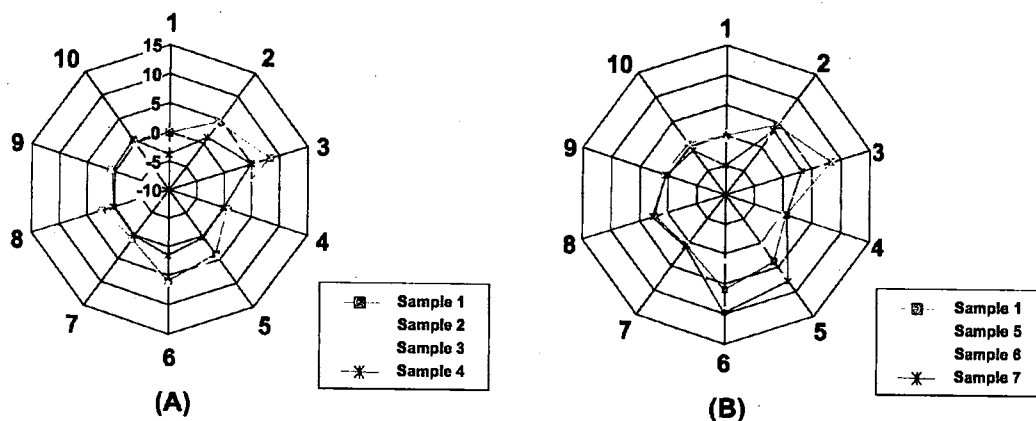


Fig. 3 Change of taste patterns by removing Bupleurum Root (A) or Scutellaria Root (B) from the Shosaikoto formula
The data were obtained by the taste-sensing system. The numbers (1~10) on circumference of graphs show the taste factors of sourness, saltiness, umami, after taste of umami, after taste of anionic bitterness, anionic bitterness, after taste of astringency, astringency, after taste of cationic bitterness and cationic bitterness, respectively. Sample numbers (1~7) on each legends show Shosaikoto, Bupleurum Root removing Shosaikoto, Bupleurum Root decoction added to Bupleurum Root removing Shosaikoto, Bupleurum Root decoction, Scutellaria Root removing Shosaikoto, Scutellaria Root decoction added to Scutellaria Root removing Shosaikoto, Scutellaria Root decoction, respectively.

・サイコ及びオウゴンの栽培品と野生品に関する検討

小柴胡湯において、処方の味を特徴付けている構成生薬と判断されたサイコ及びオウゴンについて、ロットによる味の違いを検出することが可能であるか検討した。その結果、味認識装置による測定によって得られた味強度の違いにより、両原料生薬が栽培品であるか野生品であるかを区別する一つの指標となり得ることが示唆された (Fig. 4).

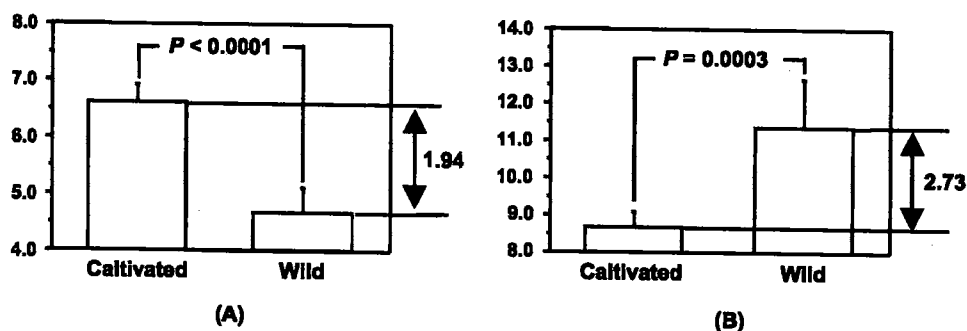


Fig. 4 Difference of taste intensity between cultivated crude drugs and wild crude drugs
Umami in Bupleurum Root (A) and anionic bitterness in Scutellaria Root (B) are showed.
Each bar represents the mean (\pm S.D., $n = 5 - 13$) difference of taste intensity, tested by Student's t-test.

・苓桂朮甘湯に関する検討

苓桂朮甘湯を用いて、処方の味を決定付けている構成生薬並びに味要素の解明及び本処方においてビャクジュツを配合した場合とソウジュツを配合した場合の違いについて検討を行った。その結果、味認識装置による測定において、苓桂朮甘湯が示す塩味には構成生薬の中のカンゾウが大きく寄与しており、カンゾウが示す強い塩味を主にブクリョウが低下させていることが明らかとなった。

(Fig. 5). また、味認識装置による測定において、ビャクジュツを配合した苓桂朮甘湯が示す酸性苦味にはビャクジュツが大きく寄与しており、ソウジュツを配合した苓桂朮甘湯が示す酸性苦味にはケイヒが大きく寄与していることが示された。しかし一方、味認識装置は、苓桂朮甘湯とその構成生薬を別々に煎出した後に混合した液の味の差を認識せず (Fig. 6), また、苓桂朮甘湯には、葛根湯におけるマオウの様な単独で処方独自の味を決定付ける構成生薬は存在しないことが明らかとなった。

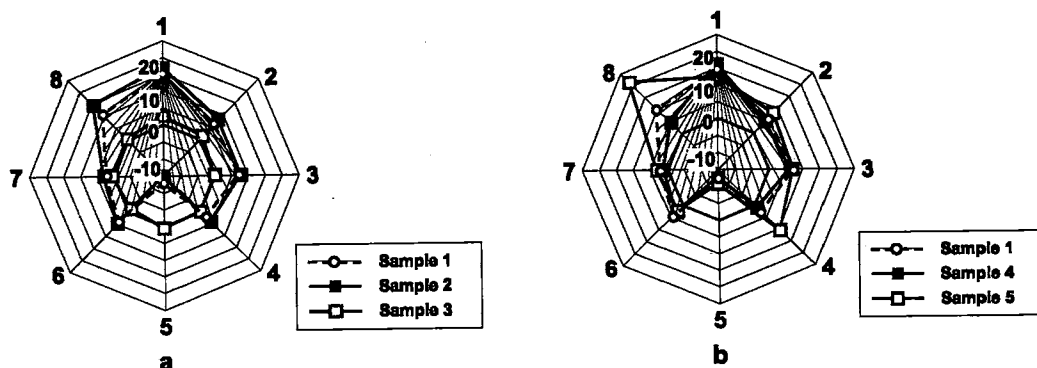


Fig. 5 Change of taste patterns by removing *Poria Scleroticum* (a) or *Glycyrrhiza* (b) from the *Ryokeijutsukanto* formula
The data were obtained by the taste-sensing system. The numbers (1~8) on circumference of graphs show the taste factors of anionic bitterness, after taste of anionic bitterness, umami, after taste of umami, sourness, astringency, after taste of astringency and saltiness, respectively. Sample numbers (1~5) on each legends show *Ryokeijutsukanto* (*Atractylodes Rhizome* used), *Poria Scleroticum* removing *Ryokeijutsukanto* (*Atractylodes Rhizome* used), *Poria Scleroticum*, *Glycyrrhiza* removing *Ryokeijutsukanto* (*Atractylodes Rhizome* used) and *Glycyrrhiza*, respectively.

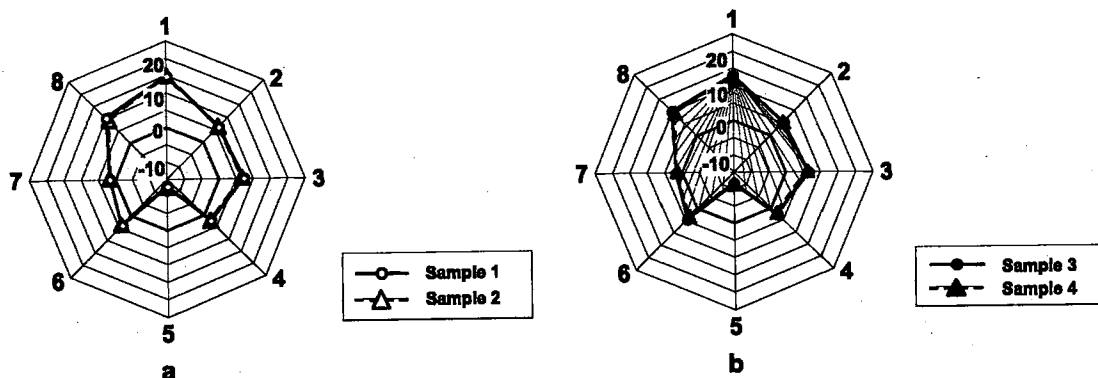


Fig. 6 Taste patterns of *Ryokeijutsukanto* and separately decocted mixture of *Ryokeijutsukanto*
The data were obtained by the taste-sensing system. *Atractylodes Rhizome* was used as a component for *Ryokeijutsukanto* (a). *Atractylodes Lancea Rhizome* was used as a component for *Ryokeijutsukanto* (b). The numbers on circumference of graphs are as described in Fig. 5. Sample numbers (1~4) on each legends show *Ryokeijutsukanto* (*Atractylodes Rhizome* used), separately decocted mixture 1, *Ryokeijutsukanto* (*Atractylodes Lancea Rhizome* used) and separately decocted mixture 3, respectively.

2. 色に関する検討

生薬ゲンノショウコに関して、色彩計を用いた品質評価が可能であるかどうか検討を行った。その結果、塩化鉄 (III) 試液を添加したゲンノショウコ熱水抽出液色の明度 (L^*) が高い試料ほど、ゲンノショウコ中の総ポリフェノール含量が低い傾向が見られた (Fig. 7)。従って、日本薬局方における確認試験を色測定と組み合わせることで、ゲンノショウコ中の総ポリフェノール含量の評価が可能であると考えられる。

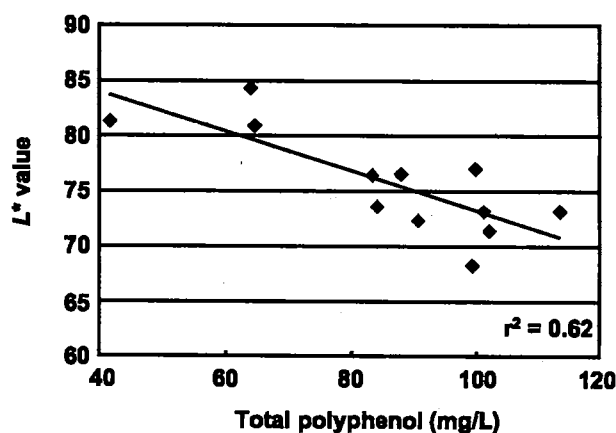


Fig. 7 Correlation between total polyphenol content in Geranium Herb and color indices of Geranium Herb water extract treated with the Iron chloride (III) TS

以上の研究結果は、味認識装置並びに色彩計による生薬並びに漢方処方についての客観的な品質評価の可能性を示すものとする。また、本研究において、サイコ及びオウゴンに関して栽培品と野生品の味分布に違いが認められた。味の違いは含有成分の違いを反映していると考えられ、ひいては治病効果への影響も考えられる。従って今後、サイコ及びオウゴンそれぞれについて、栽培品と野生品の味の違いを示す要素に関してより詳細な検討を行う必要があると考える。

本研究では、味と色に関する検討を通じて生薬並びに漢方処方の客観的な評価が可能であることを明らかにした。一方、においに関しては、ニオイセンサーを用いた生薬の品質評価法の研究も進められている。しかしながら著者はこれらの研究成果に対し、各種測定機器による品質評価法が従来の五感による主観的な評価法の重要性に取って代わることを示したものではないと考える。

従って今後は生薬の更なる品質向上のため、五感による従来の評価法と各種測定機器による客観性の高い評価法を組み合わせたより重厚な品質評価法の確立を目指すことが肝要であると考えられる。

学位論文審査結果の要旨

本論文は生薬並びに漢方処方品質評価において、従来の味や色による主観的な方法をより客観的なものとするための研究結果を述べたものである。

古来、生薬の品質評価は基本的に五感に頼ってきた。一品目中に多成分を含有する生薬や漢方薬は近年主流となっている化学的品質評価法だけでは評価が困難なものが多く、現在でも色・におい・味の三要素による評価法が非常に重要である。しかし、五感による評価はその表現が主観的であるために基準が曖昧である。今回、申請者は近年開発された味あるいは色を数値化して表現する機器の生薬分析への応用を試みた。その結果、味に関しては味認識装置により、複数のエキス剤がその測定値で識別可能であること、また漢方処方の味を特徴付けている構成生薬の特定やその味要素が識別できることなどを明らかにした。一方、色に関しては色彩計により、塩化鉄(III)試液を添加したゲンノショウコ熱水抽出液色の測定値の明度(L*)と総ポリフェノール含量との間に相関を見いだし、生薬中の総ポリフェノール含量の評価が可能であることを示した。

以上の結果は、生薬の味及び色を客観的に評価するという所期の目的を達成するもので、今後、生薬や漢方製剤の品質を、数値化した味や色により安定かつ均一化できる可能性を示しており、さらに漢方薬のプラセボ薬や飲みやすい薬の開発研究などへ応用できる発展性においても高く評価される。以上、生薬の品質評価に大きく寄与した点で薬学的意義が大きく、博士(薬学)に相当すると判断する。